

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ**

**Сумський державний університет**

**Медичний інститут**

**Кафедра внутрішньої медицини післядипломної освіти**

**Шкандала Анна Юріївна**

**УДК:616.12-005.4+616.12-009.72]-056.8-06:577.112.386(043.3)**

**ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ВМІСТУ  
ГОМОЦИСТЕЇНУ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ  
НАПРУГИ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**Робота на здобуття кваліфікації ступеня магістра**

**Науковий керівник:**

**Пристапа Людмила Никодимівна,**

**професор, доктор медичних наук**

**Суми – 2017**

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП .....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1. Епідеміологія серцево-судинних захворювань.....	9
1.2. Гомоцистеїн як фактор ризику розвитку ішемічної хвороби серця .....	10
1.3. Характеристика стабільної стенокардії напруги та її проявів При гіпергомоцистеїнемії.....	16
1.4. Якість життя як критерій оцінки перебігу стабільної стенокардії.....	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	
2.1. Клінічна характеристика хворих .....	25
2.2. Загальноклінічні методи дослідження .....	27
2.3. Лабораторні обстеження .....	30
2.4. Інструментальні обстеження .....	31
2.5. Методика оцінки якості життя.....	34
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
3.1. Вміст гомоцистеїну у хворих на стабільну стенокардію напруги.....	35
3.2. Порівняння перебігу стабільної стенокардії залежно від вмісту гомоцистеїну у плазмі крові .....	36
3.3. Зв'язок між вмістом гомоцистеїну у плазмі крові пацієнтів та якістю їх життя .....	39
3.4. Оцінка вмісту гомоцистеїну залежно від функціонального класу стенокардії за NYHA.....	40
ВИСНОВКИ.....	42

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	43
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	44

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

А – максимальна швидкість пізнього наповнення лівого шлуночка

ГІМ – гострий інфаркт міокарду

ГКС – гострий коронарний синдром

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

Гц – гомоцистеїн

ДФН – дозоване фізичне навантаження

Е – максимальна швидкість раннього наповнення лівого шлуночка

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЗХС – загальний холестерин

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коефіцієнт атерогенності

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КДР – кінцево-діастолічний розмір

КСО – кінцево-систолічний об'єм

КСР – кінцево-систолічний розмір

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

ПШ – правий шлуночок

ССЗ – серцево-судинні захворювання

СрТЛА – середній тиск у легеневій артерії

ТзсЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка

ТІМ – товщина інтими-медіа

ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки

УО – ударний об'єм

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ФР – фактор ризику

ХС – холестерин

ЧА – черевна аорта

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШПХ – швидкість пульсової хвилі

ЯЖ – якість життя

DT – час уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку

IVRT – ізовольомічне розслаблення лівого шлуночка

SAQ – Seattle Angina Questioner

## ВСТУП

У сучасному світі на ішемічну хворобу серця (ІХС) припадає більше половини випадків смерті від серцево-судинних причин [12]. Госпіталізації з приводу гострих коронарних синдромів, серцевої недостатності й аритмій серця у пацієнтів із ІХС зумовлюють значні витрати системи охорони здоров'я. Водночас у випадку стабільних форм ІХС одна з найважливіших проблем – зниження асоційованої зі станом здоров'я якості життя (ЯЖ) хворих. Частота нападів стенокардії є ключовим, незалежним від супутніх хвороб і синдромів, чинником погіршення ЯЖ у пацієнтів зі стабільною ІХС. Стенокардія напруги впливає на фізичну працездатність, можливість самообслуговування, загальний психоемоційний стан, інші аспекти ЯЖ. Тому здатність запобігати виникненню ангінозних нападів, а отже, поліпшувати ЯЖ пацієнтів зі стабільною ІХС – це основний критерій ефективності сучасних медикаментозних засобів і реваскуляризації міокарда [4, 15, 21].

Стабільна стенокардія напруги – найбільш вагомий чинник погіршення ЯЖ у пацієнтів з ІХС. За даними Центру з контролю і профілактики захворювань у США, у 2011 р. стенокардію мали близько 7,8 млн осіб віком понад 20 років. Щороку стабільну ІХС діагностують у більш ніж 500 000 американців віком понад 45 років [12]. Одним із методів оцінки ступеня тяжкості стенокардії, впливу стенокардії на функціональний стан пацієнтів з ІХС є анкети-опитувальники, що дозволяють оцінювати ЯЖ та ефективність лікування хворих.

Стандартні анкети-опитувальники, такі як «Коротка форма 36» (SF-36), забезпечують загальну оцінку основних аспектів ЯЖ. Для специфічної оцінки ЯЖ у пацієнтів з ІХС у клінічних дослідженнях використовували «Сієтлівський опитувальник щодо стенокардії» (SAQ), опитувальник MacNew щодо асоційованої зі станом здоров'я ЯЖ при хворобі серця MacNew Heart Disease Health-Related QoL, індекс ЯЖ за шкалою Ferrans і Powers Ferrans and Powers QoL Index, індекс фізичної активності університету

Дюка (DASI), а також опитувальник щодо хронічної стенокардії «Speak From The Heart» [7, 23]. Більшість з наведених інструментів переважно відповідають потребам клінічних випробувань, але не повсякденної практики.

Безумовно, динаміка ЯЖ у пацієнтів зі стабільною ІХС на тлі лікування найбільше залежить від частоти нападів стенокардії та ступеня вираження зумовлених нею обмежень працездатності [7, 17, 22, 23]. Стенокардія напруги може призводити до зниження рівня фізичної активності та здатності виконувати повсякденні навантаження, що у свою чергу спричиняє зміни способу життя та погіршення суб'єктивного сприйняття ЯЖ. У пацієнтів зі стабільною стенокардією погіршуються різні аспекти ЯЖ: функціональний статус, загальний стан здоров'я, життєздатність [23].

**Мета** нашого дослідження полягає в оцінці якості життя залежно від вмісту гомоцистеїну у хворих на стабільну стенокардію напруги.

#### **Завдання роботи**

1. Оцінити вміст гомоцистеїну у хворих на стабільну стенокардію напруги.
2. Порівняти перебіг стабільної стенокардії залежно від вмісту гомоцистеїну у плазмі крові.
3. Оцінити вміст гомоцистеїну залежно від функціонального класу стенокардії за NYHA.
4. Дослідити зв'язок між вмістом гомоцистеїну у плазмі крові пацієнтів та якістю їх життя.

**Об'єкт дослідження:** стабільна стенокардія.

**Предмет дослідження:** вміст гомоцистеїну та якість життя пацієнтів на стабільну стенокардію.

**Методи дослідження:** загальноприйняті клінічні, лабораторні, інструментальні для діагностики стабільної стенокардії напруги; статистичні (визначення t-критерію Стюдента, коефіцієнт кореляції).

### **Наукова новизна роботи.**

Уточнено наукові дані щодо підвищення вмісту гомоцистеїну плазми крові у хворих на стабільну стенокардію напруги.

Уперше доведено залежність гіпергомоцистеїнемії та якості життя хворих.

### **Особистий внесок здобувача.**

Основний об'єм досліджень виконано особисто автором, у тому числі: проаналізовано 70 сучасних літературних джерел із проблеми патогенетичних зв'язків гіпергомоцистеїнемії та ендотеліальної дисфункції, вплив цього показника на перебіг стабільної стенокардії напруги, проаналізовано роль вмісту гомоцистеїну у загальному самопочутті пацієнтів та їх якість життя, доведена доцільність, пріоритетність і необхідність здійснення роботи, визначено мету, завдання, об'єм та методи дослідження. Автор самостійно проводила формування груп хворих, клінічні обстеження, первинну обробку результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Проведено статистичний аналіз результатів, написані усі розділи роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації, котрі відображено в опублікованих працях. Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини післядипломної освіти, на базі поліклінічних відділень КУ «Сумська міська клінічна лікарня №1», КЗ «Сумський обласний кардіологічний диспансер».

### **Апробація результатів дослідження**

Матеріали магістерської роботи обговорювалися на науково-практичній конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (Суми, 2016, 2017р.), XV науковій конференції студентів та молодих вчених «Новини та перспективи медичної науки» (Дніпро, 2015 р.).

### **Обсяг і структура роботи**

Робота викладена на 51 сторінці друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених пацієнтів та опису методів дослідження, розділу власних досліджень, висновків,



практичних рекомендацій та переліку використаних джерел (69 джерел), 12 таблиць.

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Епідеміологія серцево-судинних захворювань.

« Лікування пацієнтів зі стабільною стенокардією направлене на досягнення двох важливих цілей: Перша ціль – попередження інфаркту міокарду та смерті хворого і таким чином підвищення кількості років життя. Друга – зменшення симптомів стенокардії і проявів ішемії та покращення ЯЖ»[1]

Смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) нині очолює рейтинг сучасних хвороб людства. В Україні смертність від ССЗ становить 2/3 у структурі летальних випадків населення від різноманітних патологій. При тому, що смертність у нашій країні від ССЗ – одна із найвищих в Європі, а тривалість життя – одна з найнижчих. Окрім того, більшість кардіологічних пацієнтів – саме літні люди, у 2050 році кожен третій українець буде людиною похилого віку [2].

ССЗ є основною причиною смерті в усьому світі: ні з якоїсь іншої причини щороку не помирає стільки людей, скільки від ССЗ. За оцінками експертів, в 2008 році від ССЗ померло 17,3 мільйона осіб, що склало 30% всіх випадків смерті в світі. З цього числа 7,3 мільйона чоловік померло від ішемічної хвороби серця (ІХС) і 6,2 мільйона чоловік - в результаті інсульту. Ця проблема різною мірою зачіпає країни з низьким і середнім рівнем доходу. Більше 80% випадків смерті від ССЗ відбувається в цих країнах, майже в рівній мірі серед чоловіків і жінок. До 2030 року близько 23600000 чоловік помре від ССЗ, основним чином, від хвороб серця та інсультів, які, за прогнозами, залишаться основними причинами смерті [3].

ССЗ є групою хвороб серця і кровоносних судин, в яку входять: ІХС, хвороба судин головного мозку, хвороба периферичних артерій, ревмокардит, вроджені вади серця, тромбоз глибоких вен і емболія легень [3].

## **1.2 Гомоцистеїн як фактор ризику розвитку ішемічної хвороби серця.**

До теперішнього часу встановлений цілий ряд факторів різноманітної природи [4, 5], що сприяють розвитку і прогресуванню ІХС: дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, надлишкова маса тіла, паління, гіподинамія, цукровий діабет. Як показали результати одного з масштабніших зарубіжних досліджень MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), у яке увійшло 38 популяцій у 21 країні світу, класичні фактори ризику розвитку атеросклерозу не можуть повністю пояснити розвиток серцево-судинних ускладнень. Не так давно виділилась група так званих «нових» факторів ризику, до яких перш за все відносять підвищення рівня гомоцистеїну у крові [5, 6]. У той же час, згідно даних метааналізу, гіпергомоцистеїнемія – всього лише ознака нездорового способу життя, яку все ж слід враховувати [6].

Найбільш актуальною теорією патогенезу атеросклерозу являється ендотеліальна дисфункція (ЕД), що призводить до артеріальної гіпертензії, ІХС, периферійного атеросклерозу, судинної деменції тощо [5]. Існує велика кількість факторів, що можуть спричиняти дисфункцію ендотелію (високий рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та модифікованого холестерину ЛПНЩ [5], збільшення кількості вільних радикалів у крові [8], інфікування *Chlamydia pneumonia* [9]). Слід зауважити, що особливе місце займає гомоцистеїнова теорія, згідно з якою речовина гомоцистеїн (Гц) є основним етіологічним чинником порушення функції ендотелію [10].

Вперше вищезгадану теорію запропонував головний патолог медичної служби Міністерства зі справ ветеранів США McCully в 1969 році, яку він опублікував у своїй роботі «Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis» [11]. Зв'язок між підвищенням концентрації Гц в плазмі крові та підвищенням ризику серцево-

судинної патології достовірно доведено в ході Фрамінгемського дослідження (1996). Зв'язок цей виявився настільки важливим, що послужив основою для створення гомоцистеїнової теорії атеросклерозу [17]. Дослідження European Collaborative Study виявило, що гіпергомоцистеїнемія являє собою незалежний модифікуючий фактор ризику розвитку ССЗ [18]. Найбільш достовірні докази зв'язку між ССЗ і Гц отримані в ході проспективних когортних досліджень – Physicians Health Study, British United Provident Study, Trombo Study, British Regional Health Study [17]. С. Bousheu і співавтори [18, 19] в об'ємному метааналізі виявили наступну закономірність: при підвищенні рівня Гц на 5 мкмоль/л ризик інфаркта міокарда і гострого порушення мозкового кровообігу підвищується на третину, як і при підвищенні концентрації холестерину на 0,5 мкмоль/л. Вираженість гомоцистеїнемії корелює з ризиком смерті в перші 5 років з моменту діагностики ССЗ [20]. За даними J. Blacher (2002), Гц являється незалежним маркером високої смертності від ССЗ разом із систолічним артеріальним тиском та рівнем С-реактивного білка.

Згідно даних літератури, гіпергомоцистеїнемія асоційована з високим ризиком артеріальної гіпертензії [21]. Вплив вмісту Гц на розвиток ІХС вивчено в проспективних дослідженнях за участю більше 2000 пацієнтів. Встановлено зв'язок між виникненням інфаркта міокарда, а також смерті від ІХС і високим значенням Гц в плазмі [22 - 25]. Висловлюється думка, що несприятлива роль Гц в розвитку серцево-судинної патології обумовлена його впливом на тромбогенез. У невеликій кількості робіт вивчався вплив Гц на хронічний перебіг атеросклерозу. Доведено, що висока концентрація Гц у крові нерідко спостерігається на фоні виражених атеросклеротичних змін у пацієнтів, що страждають на цукровий діабет [26].

Таким чином, неможливо залишити без уваги той факт, що гіпергомоцистеїнемія являється показовим та немаловажливим фактором, який впливає не тільки на розвиток атеросклеротичного процесу у судинах, але і на самопочуття пацієнта та прогноз його захворювання.

Дисфункція ендотелію може бути самостійною причиною порушення кровообігу, оскільки провокує ангіоспазм чи тромбоз судин, а, з іншого боку, порушення регіонарного кровообігу (ішемія, венозний застій) можуть призводити до ендотеліальної дисфункції [12, 44].

Ендотеліальна дисфункція – це дисбаланс між продукцією вазодилатувальних, антипроліферативних, ангіопротекторних факторів (оксид азоту, простациклін, тканинний активатор плазміногена та ін.) і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних, прозапальних субстанцій (ендотелін, тромбоксан А<sub>2</sub>, супероксиданіон, інгібітор тканинного активатора плазміногена, цитокіни та ін.) [12, 44, 47].

До основних причин дисфункції ендотелію відносять гемодинамічні фактори (пристінкове напруження зсуву), дисліпідемію (гіперхолестеринемія), гіпергомоцистеїнемію, асиметричний диметиларгінін, гіперглікемію, вільнорадикальне пошкодження ендотелію, екзогенні та ендогенні інтоксикації, вікові зміни.

Ендотелій – одинарний шар тонких клітин, що має досить високу метаболічну та секреторну активність. Стратегічне розміщення ендотелію дозволяє йому відчувати зміни гемодинаміки, а розміщеним на його поверхні специфічним рецепторам сприймати сигнали від циркулюючих у крові медіаторів та нейрогормонів (ацетилхолін, брадикінін та ін.). У відповідь на ці стимули ендотелій виробляє вазоактивні речовини, що регулюють судинний тонус, процеси проліферації, запалення, коагуляції, фібринолізу та окиснення [32, 29, 45].

До них належать оксид азоту, простаноїди, ендотеліальний фактор гіперполяризації, ендотеліні, інтерлейкін-1, ендотеліальний фактор росту та ін. [12]. ЕД (активація ендотелію) являє собою неадекватну реакцію та/або утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин, які сприяють розвитку вазоспазму, запаленню, тромбозу, а також структурній перебудові судинної стінки. Основну роль у формуванні ЕД відіграють оксидантний стрес та недостатність оксиду азоту. Окрім цих факторів, ЕД викликають

гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, гіпергомоцистеїнемія, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, надмірна вага, паління, малорухливий спосіб життя та ін. [10, 11, 22]. Відповідно основними причинами ураження ендотелію є фактори ризику атеросклерозу, що реалізують свою руйнівну дію через посилення процесів оксидантного стресу. Згідно із сучасними уявленнями, активація ендотелію проявляється порушенням балансу між основними функціями ендотелію – вазодилатацією і вазоконстрикцією, інгібуванням та ініціюванням проліферації, антитромботичною й протромботичною, антиоксидантною та прооксидантною. Ендотеліальна дисфункція є фактором, який сприяє розвитку та прогресуванню атеросклерозу. Доведено, що функція ендотелію порушується раніше, ніж з'являються клінічні та морфологічні зміни атеросклерозу. На сьогодні ЕД вважається предиктором високого ризику ССЗ [10, 44, 26].

Одним з основних факторів ушкодження ендотелію є гіпергомоцистеїнемія [22, 25]. Вперше про Гц стало відомим у 1932 році, після її опису дослідником Butz L.W. і du Vigneaud V., який встановив, що Гц – це проміжний продукт обміну метіоніну, що метаболізується двома шляхами: за рахунок переносу сульфатної групи, що відбувається у присутності вітаміну В6, або реметилування, що відбувається у присутності вітаміну В12 та фолієвої кислоти [10, 27]. Перші наукові відомості про наслідки його підвищення заговорили в 1969 р., коли McCully [13, 24, 28], спостерігаючи дітей із високим (понад 100 мкмоль/л) рівнем Гц крові, зазначав, що у них зарано виникають тяжкі форми ураження артерій. Також McCully висунув теорію про існування патогенетичного зв'язку між гомотеїнемією й атеросклерозом. У 1976 р. Wilcken D. та Wilcken B. оприлюднили перші дослідження, які показали, що рівень був значно вищий у пацієнтів з ІХС порівняно з контрольною групою [16, 14, 23].

Сьогодні доведено, що підвищення рівня Гц в плазмі є незалежним фактором ризику виникнення та розвитку атеросклерозу. Метааналіз 27 досліджень, в яких було задіяно понад 4 000 пацієнтів із кардіоваскулярною

патологією, підтвердив значення амінокислоти Гц як незалежного фактора ризику розвитку патології коронарних, церебральних та периферичних судин. Доведено, що підвищення рівня загального Гц на кожні 5 мкмоль/л супроводжується зростанням ризику розвитку коронарних захворювань на 60 % у чоловіків та 80 % – у жінок. Physicians Health Study показало, що стандартизований показник відносного ризику подальшого розвитку ішемії міокарда у хворих із рівнем гомоцистеїнемії вищим 15,8 мкмоль/л становить 3,4 порівняно з тими хворими, у яких рівень Гц перебуває в межах нормальних значень [25, 21, 18]. Доведено, що гіпергомоцистеїнемія у 2,2 раза підвищує ризик цереброваскулярної патології. За приблизним оцінюванням зниження рівня Гц до 10 мкмоль/л дало б змогу попередити або термінувати розвиток цереброваскулярної патології у 15–40 %.

Підвищення вмісту Гц в крові має виражений атерогенний і тромбогенний ефекти.

Епідеміологічні дослідження підтвердили, що гіпергомоцистеїнемія являє собою незалежний фактор ризику розвитку інфаркту міокарда, інсульту, тромбоемболії, атеросклерозу [30, 34, 35].

Гц виявляє виражену токсичну дію на клітину, тому для її захисту існують спеціальні механізми виведення Гц з клітини. В організмі метаболізм Гц здійснюється трьома шляхами: (1) шлях реметилювання, тобто він перетворюється на метіонін, (2) включення в цикл синтезу цистеїну (і відповідно глутатіону) або (3) у незміненому вигляді він дифундує в позаклітинному середовищі. Третій шлях вважається безпосередньою причиною підвищення загальної концентрації Гц в позаклітинних рідинах (плазма і сеча) [21, 25].

Гц не являється структурним елементом білків, а тому не потрапляє в організм з їжею. Замість цього він біосинтезується із метіоніну у багатостадійному процесі. У фізіологічних умовах єдиним джерелом Гц в організмі являється перетворення метіоніна. Для перетворення надлишку Гц в метіонін необхідні високі концентрації активної форми фолієвої кислоти (5

– метилтетрагідрофолату). Основним ферментом, що забезпечує перетворення фолієвої кислоти в її активну форму являється 5, 10 метилентетрагідрофолат-редуктаза (MTHFR) [30, 34, 36]. Пригнічення активності цього ферменту призводить до надмірного накопичення Гц в плазмі крові – гіпергомоцистеїнемії.

Гц сприяє утворенню дисульфідних похідних білків, накопиченню в мембранах клітин і міжклітинному просторі ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності та їх окисненню, а також зменшенню синтезу сірковмісних глікозаміногліканів, що призводить до зниження еластичності судинної стінки. Безпосередньо пошкоджуючи ендотелій, Гц пригнічує синтез оксиду азоту, що є цитотоксичним до ендотеліоцитів. Унаслідок цього підвищуються агрегаційна здатність тромбоцитів та їх адгезивні властивості, порушується функція тканинного активатора плазміногена, блокуючи його зв'язування з ендотеліоцитами [9, 10, 22].

Крім того, він є потужним мутагеном для гладком'язових клітин і специфічно бере участь у формуванні атеросклерозу завдяки посиленій проліферації гладком'язових клітин. Надлишок Гц сприяє активації XII і V факторів, а також експресії тканинного фактора, що веде до порушення вивільнення природних інгібіторів згортання й антиагрегантів – протеїну С, інгібітора зовнішнього шляху згортання крові; зниження глікозаміноглікан залежної активації антитромбіну III; пригнічення активності тромбомодуліну [5, 7, 8]. Паралельно спостерігається підвищена агрегація тромбоцитів унаслідок зниження синтезу ендотелієм релаксувального фактора та NO, а також посиленого вивільнення пошкодженими ендотеліоцитами фактора Віллебрандта. Зниження синтезу ендотеліального окису азоту обумовлене зменшенням експресії синтази азоту за рахунок дії продуктів перекисного окиснення ліпідів, ініційованого Гц. Окреслені атерогенні й тромбофілітичні ефекти в сукупності визначають хронічну ендотеліальну дисфункцію при гіпергомоцистеїнемії [4, 7].



Дослідження останніх 15 років підтвердили і поглибили гомоцистеїнову теорію розвитку судинних порушень.

Вміст Гц в крові коливається в межах 10 – 11 мкмоль/л [4-6]. За даними інших авторів вміст Гц в плазмі крові складає 5 – 15 мкмоль/л [12]. Гіпергомоцистеїнемію діагностують у тому випадку, якщо рівень Гц і крові перевищує 15 мкмоль/л. Концентрація Гц в плазмі крові в межах 15 – 30 мкмоль/л вказує на помірну гіпергомоцистеїнемію, 30 – 100 мкмоль/л – проміжну, а більше 100 мкмоль/л – тяжку [12-14]. З віком вміст Гц поступово зростає, при чому у жінок швидкість цього зростання вища ніж у чоловіків. Поступове наростання концентрації Гц з віком пояснюють зниженням функції нирок, а більш високі рівні Гц у чоловіків – більшою м'язевою масою.

Таким чином, можемо стверджувати, що гіпергомоцистеїнемія являється модифікуючим фактором ризику розвитку ІХС, а саме – стабільної стенокардії напруги, що впливає на якість життя (ЯЖ) пацієнтів.

### **1.3. Характеристика стабільної стенокардії напруги та її проявів при гіпергомоцистеїнемії**

У сучасному світі на ішемічну хворобу серця (ІХС) припадає більше половини випадків смерті від серцево-судинних причин [12]. Госпіталізації з приводу гострих коронарних синдромів, серцевої недостатності й аритмій серця у пацієнтів з ІХС зумовлюють значні витрати системи охорони здоров'я. Водночас у випадку стабільних форм ІХС одна з найважливіших проблем – зниження асоційованої зі станом здоров'я ЯЖ хворих. Частота нападів стенокардії є ключовим, незалежним від супутніх хвороб і синдромів, чинником погіршення ЯЖ у пацієнтів зі стабільною ІХС. Стенокардія напруги впливає на фізичну працездатність, можливість самообслуговування, загальний психоемоційний стан, інші аспекти ЯЖ. Тому здатність запобігати виникненню ангінозних нападів, а отже, поліпшувати ЯЖ пацієнтів зі

стабільною ІХС – це основний критерій ефективності сучасних медикamentозних засобів і реваскуляризації міокарда [4, 15, 21].

Стенокардія являється одним із клінічних синдромів ІХС, що характеризується нападopodobним болем у грудній клітині і вказує на розвиток ішемії міокарду (ВООЗ, 1979 р.).

Згідно рекомендацій European Society of Cardiology (ESC) 2013 р., виділяють наступні клінічні форми стабільної стенокардії:

1. Стенокардія напруги ( ФК 1-3 по NYHA).
2. Стенокардія спокою ( ФК 4 по NYHA).
3. Безсимптомна ішемія.
4. Ішемічна кардіоміопатія. [12]

Стабільна стенокардія напруги – найбільш вагомий чинник погіршення ЯЖ у пацієнтів із ІХС. За даними Центру з контролю і профілактики захворювань у США, у 2011 р. стенокардію мали близько 7,8 млн осіб віком понад 20 років. Щороку стабільну ІХС діагностують у більш ніж 500 000 американців віком понад 45 років [22]. Одним із методів оцінки ступеня тяжкості стенокардії, впливу стенокардії на функціональний стан пацієнтів з ІХС є анкети-опитувальники, що дозволяють оцінювати ЯЖ та ефективність лікування хворих.

Поняття ЯЖ пов'язане з виміром благополуччя людини. Цей термін широко використовується в суспільній науках як категорія, що відбиває різноманітні умови життя, ступінь задоволення потреб людини [21,30]. У медицині застосовується термін «якість життя, пов'язана зі здоров'ям» (в англomовній спеціалізованій літературі – «health-related quality of life»), під яким розуміють ступінь благополуччя та задоволення тими сторонами життя, на які впливає хвороба та її лікування. Вперше термін «якість життя» у науковій літературі згадується в 1920 р., але основоположником досліджень у медицині вважають дослідження D.A. Karnovsky деяких складових ЯЖ у хворих на саркоїдоз у 1947 р. [5]. Після того, як ВООЗ розширила визначення здоров'я як «стан фізичного, психічного та соціального благополуччя, а не

тільки відсутність хвороб», кількість досліджень ЯЖ невинно зростає. При цьому пацієнт розглядається не тільки як суб'єкт лікування, але й як особистість, яка під впливом хвороби змінюється і повертається до соціуму в іншому статусі – статусі хворої людини.

Медичні аспекти ЯЖ включають вплив захворювання на повсякденну життєдіяльність людини. Традиційно зміни, що виникають у хворої людини, а також ефективність лікування та реабілітації лікар оцінює на підставі динаміки скарг, об'єктивних даних, параклінічних показників. При цьому погляд пацієнта залишається формальним, не враховуються соціально-психологічні показники, що є частиною багатокomпонентного благополуччя людини, та поряд з фізичними складниками визначають ЯЖ хворого. Адже лікар за допомогою клінічних, лабораторних та інструментальних методів не може визначити весь спектр змін фізичного, психічного та соціального статусу пацієнта, тому що тільки хворий може надати адекватну інформацію про ступінь задоволення аспектами свого життя [32]. Використання показника ЯЖ, пов'язаного зі здоров'ям, дозволяє узагальнено оцінити ступінь адаптації людини до хвороби та можливість виконання звичних функцій, що відповідають її соціально-економічному стану [21], тобто визначити, наскільки хвороба не дозволяє людині жити так, як вона хотіла б [30].

Згідно рекомендацій ВООЗ, що вивчає проблеми ЯЖ, при її оцінці необхідно враховувати наступні критерії: 1) фізичний (сила, енергія, втомлюваність, біль, дискомфорт, сон, відпочинок); 2) психологічний (емоції, мислення, зовнішній вигляд, переживання); 3) рівень самостійності (повсякденна активність, працездатність, залежність від лікування та ліків); 4) громадське життя (особисті стосунки, сексуальна активність, суспільна цінність суб'єкта); 5) навколишнє середовище (побут, благополуччя, безпека, доступність і якість медичної та соціальної допомоги, забезпеченість, екологічна ситуація, можливість навчання, доступність інформації); 6) духовність (релігія, особисті переконання).

У сучасних дослідженнях найчастіше звертають увагу на наступні компоненти ЯЖ: вплив симптомів на самопочуття та активність, тип ставлення до хвороби, самооцінка загального стану здоров'я, ступінь фізичного, психічного, соціального благополуччя, обмеження соціальних функцій, зниження енергійності, інтелектуальний та емоційний фон, втрати або прибуток від хвороби тощо [4, 6, 12, 13, 20, 21, 30].

Актуальність вивчення ЯЖ демонструє функціонування великомасштабних асоціацій у різних країнах світу. З 1995 року основним координатором досліджень ЯЖ є міжнародна некомерційна організація – MAPI Research Institute, у Росії створений міжнаціональний центр дослідження ЯЖ, у ВООЗ існує окрема секція з цих питань. На жаль, в Україні нині немає подібного координаційного органу, який би взяв на себе повноваження з впровадження та контролю оцінки ЯЖ як сучасного об'єктивного стандарту медичних досліджень, а також адаптацію згідно з міжнародними стандартами вже існуючих та розробку нових національних інструментів для визначення ЯЖ пацієнтів.

Найбільш широко у світі використовується опитувальник Seattle Angina Questionnaire (SAQ). Методика адаптована для використання у хворих стенокардією і характеризується гарною відтворювальністю та надійністю. Висока чутливість методики до змін клінічного стану хворого робить можливим її застосування для кількісної оцінки соматичних та емоційних порушень при ІХС. Невеликий об'єм і можливість самостійного заповнення опитувальника, на що необхідно не більше 5 хвилин, дозволяє збільшити частоту застосування даної методики. Опитувальник складається з 19 питань відносно стану опитуваного, які поділяються на 5 шкал, що оцінюють найбільш важливі аспекти ІХС: шкала обмеження фізичних навантажень PL (Physical limitation), шкала стабільності нападів AS (Angina stability), шкала частоти нападів AF (Angina frequency), шкала задоволеності лікуванням TS (Treatment satisfaction), шкала відношення до хвороби DP (Disease perception).

Шкалі обмеження фізичних навантажень відповідають перші 9 питань опитувальника. Шкалі стабільності нападів відповідає лише 10 питання опитувальника. Шкалі частоти нападів відповідають 11 і 12 питання. Шкалі задоволеності лікуванням відповідають 13 – 16 питання опитувальника. Нарешті, шкалі відношення до лікування відповідають 17 – 19 питання опитувальника. Опитувальник заповнюється самостійно пацієнтом, який відмічає відповідні його стану відповіді навпроти кожного питання в таблиці [20, 21, 47].

У порівнянні з іншими способами оцінки ЯЖ, опитувальник SAQ має дві основні переваги. Являючись достатньо простим і коротким, опитувальник SAQ для самостійного заповнення хворим дозволяє кількісно встановити більш широкий спектр різноманітних наслідків захворювання, ніж класифікація Канадської Спільноти кардіологів, індекс активності Дьюка і Шкала Специфічної Активності. Ця методика дозволяє виміряти функціональні обмеження у хворих у вигляді зниження можливості виконання щоденної активності, однак опитувальник SAQ не тільки дозволяє оцінити цей аспект ЯЖ, але і дає специфічну кількісну оцінку частоти симптомів, стабільності симптомів, задоволеності проведеним лікуванням і ЯЖ хворого [20, 47]. Крім того, у методиці SAQ шкала фізичних обмежень дозволяє детально оцінити порушення, що характерні для ІХС, що не спроможні зробити такі методики, як Шкала Специфічної Активності та індекс активності Дьюка, оскільки вони вимірюють також вплив інших супутніх захворювань і станів. Надійність та валідність інструментів оцінки, таких як опитувальник SAQ, може відігравати важливу роль при їх використанні в якості чутливих і клінічно інформативних методик оцінки ефективності лікування хворих із ССЗ [20, 45].

Валідність (validity) – основна ознака придатності опитувальника до практичного застосування. Це поняття визначає, наскільки ефективно певний тест або методика, вимірюють ту чи іншу властивість, а також відображає здатність достовірно оцінювати основну характеристику, яка ним

визначається. Кількісно валідність може виражатися через кореляції результатів, досліджуваної методики з апробованими раніше методиками, які визначають таку ж або подібну властивість. Один із найвагоміших факторів, які визначають потребу у валідазації опитувальника, точність та відповідність мовного перекладу в разі міжнародного застосування [3, 20].

Отже, ЯЖ – одне з найважливіших понять сучасної медичної науки та практики. Аналіз показників ЯЖ поряд з традиційними методами використовується для всебічної оцінки стану здоров'я на індивідуальному, груповому та популяційному рівнях, а також дозволяє вирішувати низку актуальних проблем в області охорони здоров'я й соціальній сфері. Тому наукові та практичні розробки стосовно питань дослідження ЯЖ залишаються пріоритетним напрямком медицини сьогодення.

#### **1.4. Якість життя як критерій оцінки перебігу стабільної стенокардії**

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає ЯЖ як сприйняття людьми свого положення в житті залежно від культурних особливостей і системи цінностей та в зв'язку з їхніми цілями, очкуваннями, стандартами, турботами. Впровадження терміну «якість життя» в медичну практику бере свій початок з середини XX ст., коли в 1947 році професор Колумбійського університету США D. A. Karnovsky під час написання роботи «Клінічна оцінка хіміотерапії при раку» всебічно досліджував хворого. 2007 року Україна за якістю життя посіла 57 місце серед 63 країн світу.

Водночас у випадку стабільних форм ІХС одна з найважливіших проблем – зниження асоційованої зі станом здоров'я ЯЖ хворих. Частота нападів стенокардії є ключовим, незалежним від супутніх хвороб і синдромів, чинником погіршення ЯЖ у пацієнтів зі стабільною ІХС. Стенокардія напружує впливає на фізичну працездатність, можливість самообслуговування, загальний психоемоційний стан, інші аспекти ЯЖ. Тому здатність запобігати виникненню ангінозних нападів, а отже, поліпшувати ЯЖ пацієнтів зі

стабільною ІХС – це основний критерій ефективності сучасних медикаментозних засобів і реваскуляризації міокарда [4, 15, 21].

Стабільна стенокардія напруги – найбільш вагомий чинник погіршення ЯЖ у пацієнтів з ІХС. За даними Центру з контролю і профілактики захворювань у США, у 2011 р. стенокардію мали близько 7,8 млн осіб віком понад 20 років. Щороку стабільну ІХС діагностують у більш ніж 500 000 американців віком понад 45 років [12]. Одним із методів оцінки ступеня тяжкості стенокардії, впливу стенокардії на функціональний стан пацієнтів з ІХС є анкети-опитувальники, що дозволяють оцінювати ЯЖ та ефективність лікування хворих.

Незважаючи на те, що диференціація об'єктивних та суб'єктивних критеріїв ЯЖ залишається суперечливим питанням, основним інструментом для «кількісного» визначення цього показника вважається опитувальник.

Усі розроблені на цей час опитувальники класифікують як загальні та специфічні, призначені для застосування при певній конкретній патології. До специфічних опитувальників з оцінки ЯЖ у хворих із серцево-судинною патологією, зокрема й тих, які перенесли гострий інфаркт міокарду, належить «Сіетлівський опитувальник щодо стенокардії» Seattle Angina Questionnaire (SAQ) [2, 7].

Стандартні анкети-опитувальники, такі як «Коротка форма 36» (SF-36), забезпечують загальну оцінку основних аспектів ЯЖ. Для специфічної оцінки ЯЖ у пацієнтів з ІХС у клінічних дослідженнях використовували «Сіетлівський опитувальник щодо стенокардії» (SAQ), опитувальник MacNew щодо асоційованої зі станом здоров'я ЯЖ при хворобі серця MacNew Heart Disease Health-Related QoL, індекс ЯЖ за шкалою Ferrans і Powers Ferrans and Powers QoL Index, індекс фізичної активності університету Дюка (DASI), а також опитувальник щодо хронічної стенокардії «Speak From The Heart» [7, 23]. Більшість з наведених інструментів переважно відповідають потребам клінічних випробувань, але не повсякденної практики.

Безумовно, динаміка ЯЖ у пацієнтів зі стабільною ІХС на тлі лікування найбільше залежить від частоти нападів стенокардії та ступеня вираження зумовлених нею обмежень працездатності [7, 17, 22, 23]. Стенокардія напруги може призводити до зниження рівня фізичної активності та здатності виконувати повсякденні навантаження, що своєю чергою спричиняє зміни способу життя та погіршення суб'єктивного сприйняття ЯЖ. У пацієнтів зі стабільною стенокардією погіршуються різні аспекти ЯЖ: функціональний статус, загальний стан здоров'я, життєздатність [23].

У дослідженні, здійсненому в Китаї, взяли участь 471 пацієнт зі стабільною стенокардією та 567 – без стенокардії. ЯЖ оцінювали за допомогою опитувальників SAQ і SF-6D (коротка форма SF-36). Крім того, використовували опитувальник EuroQol-5D, розроблений Європейською групою дослідження ЯЖ (EuroQol Group), що поєднує фізичні та психоемоційні показники ЯЖ. Перша частина опитувальника містить 5 компонентів, пов'язаних з такими аспектами життя: рухливість, самообслуговування, активність у повсякденному житті, біль/дискомфорт і занепокоєння/депресія. Друга частина опитувальника представлена візуальною аналоговою шкалою (EQ VAS), на якій хворим пропонується оцінити стан здоров'я в цей час від 0 до 100 балів і написати зазначений цифровий результат у спеціально виділеному квадраті. Пацієнти зі стабільною стенокардією характеризувалися старшим віком, нижчим рівнем освіти та доходів, наявністю частих загострень хронічних хвороб, нерідко – надлишковою масою тіла. Гірші показники ЯЖ у пацієнтів зі стенокардією визначалися обмеженням фізичної активності, функціональним класом стенокардії і поліпшувалися при регулярному виконанні фізичних вправ та у випадку нормалізації сну [33]. Важливим фактором оцінювання ЯЖ пацієнтів з ІХС були також супутні хвороби, зокрема цукровий діабет.

Ще одним чинником, який може впливати на ЯЖ пацієнтів з ІХС, є застосована медикаментозна терапія. Безумовно, завдяки ефекту профілактики нападів стенокардії антиангінальна терапія здатна загалом



сприятливо модифікувати ЯЖ хворих. Водночас, окремі аспекти ЯЖ можуть погіршуватися з огляду на незручності, зумовлені одночасним застосуванням багатьох препаратів, а також витратами на лікування. Варто зазначити, що базисні засоби лікування ІХС, зокрема антиагреганти, статини та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, переважно добре переносяться, але можуть безпосередньо не впливати на симптоми хвороби і ЯЖ хворих. Водночас при використанні традиційних засобів з «гемодинамічними» механізмами дії (нітратів,  $\beta$ -адреноблокаторів і антагоністів кальцію) частіше виникають гіпотензія, зміни частоти скорочень серця (ЧСС), набряки та інші побічні ефекти, які своєю чергою можуть негативно позначитися на показниках ЯЖ. З огляду на це, ідея застосування засобів з метаболічним механізмом антиішемічної дії, які не мають вказаних побічних ефектів, давно приваблює практичних лікарів.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

### 2.1. Клінічна характеристика хворих

Дослідження здійснювалося на базі поліклінічних відділень КУ «Сумська міська клінічна лікарня №1», КУ «Сумський обласний кардіологічний диспансер» у періоді з 2015 по 2017 роки.

У дослідження було включено 64 пацієнти, які знаходилися на амбулаторному лікуванні з діагнозом «ІХС: Стабільна стенокардія напруги». Проводилося детальне вивчення амбулаторних карт пацієнтів, поточних історій хвороб, листів призначень, детальне вивчення лабораторних показників, виписних епікризів із історій хвороб планових госпіталізацій.

#### **Критерії включення:**

- Чоловіки та жінки у віці від 35 до 70 років;
- Стабільна стенокардія напруги ФК 1-3 за NYHA;
- Відсутність гострих або загострення хронічних запальних та системних захворювань на момент початку дослідження;
- Згода хворого брати участь у дослідженні.

#### **Критерії виключення:**

- Вік пацієнтів менше 35 років і більше 70 років;
- Дестабілізація стану до ФК 4 за NYHA;
- Загострення хронічних або поява гострих запальних захворювань на момент включення у дослідження;
- Ранній післяопераційний період у хворих, травми;
- Захворювання крові;
- Небажання хворого приймати участь у дослідженні.

Додатково було обстежено 30 практично здорових осіб для формування контрольної групи, котрі проходили профілактичне обстеження на базі КУ

«Сумської міської клінічної лікарні №1», КУ «Сумський обласний кардіологічний диспансер», з середнім віком  $49 \pm 3,5$  років.

Серед 64 хворих на стабільну стенокардію 42 (65,6 %) були чоловіки та 32 (34,4 %) – жінки, середній вік складав  $45,6 \pm 5,2$  років.

Відповідно до критеріїв включення і виключення у дослідженні приймали участь хворі, які були розподілені на 3 клінічних групи залежно від вмісту гомоцистеїну у плазмі крові:

✓ 1-шу групу склали 14 хворих на стабільну стенокардію напруги 1 – 3 ФК за НУНА та помірною гіпергомоцистеїнемією (Гц 15 – 30 мкмоль/л).

✓ 2-гу групу склали 20 хворих на стабільну стенокардію напруги 1 – 3 ФК за НУНА та проміжною гіпергомоцистеїнемією (Гц 31 – 100 мкмоль/л).

✓ у 3-тю групу увійшли 30 хворих на стабільну стенокардію напруги 1 – 3 ФК за НУНА та тяжкою гіпергомоцистеїнемією (Гц > 101 мкмоль/л).

Усі групи були співставимі за статтю та віком (табл. 1, 2).

*Таблиця 1*

### Розподіл хворих за статтю

Стать	Контрольна група, n=30		I група, n=14		II група, n=20		III група, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
чоловіки	11	36,67	5	35,17	11	55	22	73,3
жінки	19	63,33	9	64,29	9	45	8	26,7

Таблиця 2

**Розподіл хворих залежно від віку**

Вік, роки	Контрольна група, n=30		I група, n=14		II група, n=20		III група, n= 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
35-45	2	6,8	8	57,2	3	15	3	10
46-55	8	26,6	4	28,6	4	20	7	23,3
56-65	9	30	2	14,2	9	45	8	26,7
66-70	11	36,6	8	57,2	4	20	12	40

Таким чином, 1-ша група була представлена 35,17% чоловіків та 64,29% жінок, 2-га група – 55% чоловіків та 45% жінок, 3-тя – 22% та 8% відповідно. Розподіл пацієнтів 1-ї групи за віком мав наступний вигляд: 35-45 років – 57,2%, 46-55 років – 28,6%, 56-65 років – 14,2%, 66-70 років – 57,2. У 2-ій групі відповідно 15%, 20%, 45% та 20%. А в 3-ій групі – 10%, 23,3%, 26,7%, 40%.

**2.2. Загальноклінічні методи дослідження**

Необхідні дії щодо діагностики ІХС проводилися згідно рекомендацій Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», Наказ МОЗ України від 2 березня 2016 року №152.

У процесі дослідження проводився збір скарг, виявлення факторів серцево-судинного ризику, збір анамнезу захворювання і анамнезу життя, також проводилося комплексне обстеження хворих із застосуванням загальноклінічних методів, методів лабораторної та інструментальної діагностики.

До переліку обов'язкових обстежень входили: проведення клінічного огляду, визначення факторів ризику, фізикальне обстеження, визначення оцінки стану пацієнта за результатами клінічного огляду:

1. Клінічна оцінка больового синдрому:

- Локалізація болю
- Характер
- Тривалість
- Зв'язок із факторами, що викликають дискомфорт або полегшують стан

2. Претестова оцінка вірогідності ІХС (табл.3).

Таблиця 3

**Оцінка ймовірності у пацієнта ІХС\***

	Типовий напад		Атиповий напад		Біль іншої етіології	
Вік, роки	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-70	84	58	59	28	44	17

\*Ймовірність обструктивної ІХС обчислювалась для пацієнтів 35,45,55,65 і 70 років.

Особам, у яких вірогідність ІХС низька і становить <15%, проводиться обстеження з метою визначення інших причин болю у грудній клітці.

Пацієнтам, у яких вірогідність ІХС висока і становить >85%, виставляється діагноз ІХС.

Хворі, у яких вірогідність ІХС становить від 15 до 85%, потребують проведення додаткових обстежень у закладах охорони здоров'я третинної медичної допомоги з метою верифікації у них діагнозу ІХС.

Тест оцінки ймовірності ІХС за клінічними ознаками (табл.4) використовували з урахуванням іншої клінічної інформації, зокрема

характеру болю, наявності факторів ризику (ФР) та супутньої патології, яка підвищує вірогідність ІХС.

Таблиця 4

**Тест оцінки ймовірності ІХС за клінічними ознаками**

№	Показники	Значення	Бали
1.	Стать/вік	Чоловіки >55 років	1
		Жінки >65	1
2.	Встановлений діагноз судинної патології	Так	1
3.	Пацієнт визначає біль, як «біль у серці»	Так	1
4.	Біль посилюється при фізичному навантаженні	Так	1
5.	Біль не провокується пальпацією грудної клітки	Так	1

Сума балів  $\leq 2$  дозволяє виключити діагноз ІХС з вірогідністю 81%, від 3 до 5 – підтвердити діагноз з вірогідністю 87%.

3. Оцінка вірогідності наявності нестабільної стенокардії та/або ГКС.

ЕКГ у стані спокою має низьку специфічність щодо встановлення діагнозу ІХС. Ознаками, що підтверджують діагноз, є вогнищеві зміни після перенесеного ГІМ (патологічний Q) або порушення фази реполяризації – зміни сегмента ST та зубця T.

4. У осіб з вірогідним діагнозом стабільної стенокардії проводилося визначення ФК (класифікація Канадського кардіологічного товариства, яка ґрунтується на оцінці порогового рівня фізичного навантаження, під час якого з'являються симптоми захворювання) (табл.5).

### Визначення функціонального класу стенокардії

ФК I	<i>Звичайна фізична активність не провокує стенокардію</i> Стенокардія виникає лише при значних раптових чи тривалих фізичних навантаженнях
ФК II	<i>Незначні обмеження звичайної фізичної активності</i> Стенокардія провокується швидкою ходьбою чи підйомом сходами, фізичними навантаженнями після прийому їжі, в холодну і вітряну погоду, після емоційних стресів чи тільки в перші години після пробудження Рівень толерантності до фізичного навантаження – при проходженні двох кварталів*/підйомі сходами вище, ніж на один поверх у звичайному темпі і за нормальних умов.
ФК III	<i>Суттєві обмеження звичайної фізичної активності</i> Стенокардія виникає при подоланні відстані один-два квартали по рівній поверхні чи при підйомі на один поверх у звичайному темпі і за нормальних умов.
ФК IV	<i>Неможливість виконувати будь-які фізичні навантаження без дискомфорту</i> – синдром стенокардії може виникати у стані спокою.

\*еквівалент 100 – 200 м.

### 2.3. Лабораторні обстеження

Усім хворим проводилося дослідження загального аналізу крові, біохімічних показників крові: загальний білірубін і його фракції, загальний білок, альбуміни, трансамінази, креатинін, сечовина. За результатами даних досліджень усі показники були у межах вікових і статевих норм.

Усім хворим проводилося дослідження ліпідного спектра ферментативним шляхом на автоаналізаторі FP - 901("Labsystems", Фінляндія): загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцеридів, рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховувався за формулою Friedwald W.T. (1972):  $\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС (ХС ЛПВЩ + (ТГ / 2,2))}$ , а також розраховувався коефіцієнт атерогенності  $\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$  [32].

Додатково оцінювали концентрацію загального Гц у плазмі крові, що визначали імуноферментним методом на автоаналізаторі AxSYM (Abbot Laboratories S. A., Норвегія) після того, як зв'язаний з білком Гц був відновлений до вільного Гц і перетворений в S-аденозил-L-гомоцистеїн ферментативним шляхом за спеціальною процедурою, що передуює імуноаналізу (Frantzen F., Faaren A. L., Alfheim I., Nordhei A. K 1998). На наступному етапі специфічні антитіла з флуоресцентною міткою приєднуються до S-аденозил-L-гомоцистеїну.

Чутливість методу 1 мкмоль/л загального Гц.

Оцінку ступеню гомоцистеїнемії трактували наступним чином:

Помірна гіпергомоцистеїнемія діагностувалася у тому випадку, якщо вміст Гц у крові був у межах 15 – 30 мкмоль/л, проміжна – від 30 до 100 мкмоль/л, більше 100 мкмоль/л – важка.

## 2.4. Інструментальні обстеження

Усім хворим проводилася реєстрація електрокардіограми у 12 відведеннях за допомогою електрокардіографа «Schiller» AT-1 (Німеччина). Під час проведення електрокардіологічного дослідження (ЕКГ) у 25% були виявлені ЕКГ-ознаки гіпертрофії лівих відділів серця, а у 72% - метаболічні зміни в міокарді.



Ультразвукові дослідження серця проводилися на ультразвуковому сканері «Siemens Sonoline SI 200» (Німеччина) в одно-, двомірному і доплерівському режимах з кольоровим картуванням за загальноприйнятими методиками.

Реєструвалися наступні параметри: діастолічний розмір лівого передсердя, кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцево-сistolічний розмір (КСР) ЛШ, товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШП), товщина задньої стінки ЛШ (ТзсЛШ) в діастолу, кінцево-діастолічний розмір (КДР) ПШ, кінцево-сistolічний розмір (КСР) ПШ, фракція викиду (ФВ), наявність зон гіпо- та акінезу.

Гіпертрофію ЛШ (ГЛШ) встановлювали при індексі маси міокарду  $125 \text{ г/м}^2$  і більше у чоловіків і  $110 \text{ г/м}^2$  і більше у жінок.

Для оцінки загальної систолічної функції ЛШ методом ЕхоКС використовували значення фракції викиду (ФВ) ЛШ ( $\text{ФВ} = \text{УО} \times 100 / \text{КДО}$ , %), та ударного об'єму ЛШ ( $\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО}$ , мл).

Розрахунок середнього тиску у легеневій артерії (СрТЛА, мм рт.ст.) проводили за відношенням АТ/ЕТ за допомогою спеціальної таблиці. Середній тиск у легеневій артерії (СрТЛА) за А. Kitabatake:

$\text{Lg (CpTIA)} = -2,8 - (\text{ACT} / \text{RVET}) + 2,4$ , де АСТ – час прискорення потоку вигнання в легеневій артерії, мс; RVET – час вигнання в легеневій артерії, мс. Критерієм легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) вважали підвищення СрТЛА вище 20 мм рт. ст. (у нормі даний показник знаходиться у межах 9-16 мм рт. ст.)

Діастолічна функція лівого шлуночка оцінювалася за результатами дослідження кровотоку в легеневій артерії і трансмітрального діастолічного кровотоку в імпульсному і тканинному доплерівських режимах з визначенням наступних показників: максимальної швидкості раннього наповнення лівого шлуночка (Е), максимальної швидкості пізнього (передсердного) наповнення лівого шлуночка (А), відношення максимальних швидкостей раннього та пізнього наповнення лівого шлуночка (Е/А), часу

ізоволюмічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT), часу уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT), середнього тиску у легеневій артерії по A. Kitabatake, співвідношення піків E та e на мітральному клапані при спектральному і тканинному доплерівських режимах.

Для вивчення параметрів судинної стінки проводилося вимірювання товщини інтими-медіа (TIM) сонних артерій в стандартній точці (на 2 см проксимальніше біфуркації загальної сонної артерії). Швидкість пульсових (методом фазового трекінгу, запатентованим виробником сканера). Визначення швидкостей пульсових хвиль в черевній аорті (ШПХ ЧА) (від гирла лівої підключичної артерії до стегнової артерії) проводили з використанням фазового датчика з частотою 2-4 МГц.

Згідно протоколу № 152, усім хворим рекомендовано проведення проби з дозованим фізичним навантаженням (ДФН) (тредміл, велоергометр). У даному дослідженні проба з ДФН проводилася усім хворим, чия пре тестова імовірність захворювання на ІХС становила від 15 до 65%. Мета дослідження: діагностика ІХС у пацієнтів з підозрою на стенокардію, оцінка функціональної тяжкості ІХС, оцінка ризику серцево-судинних подій, оцінка фізичної працездатності і толерантності до фізичного навантаження, оцінка симптомів, пов'язаних з виконанням навантажень, оцінка ефективності медикаментозного лікування.

Дослідження проводилося на базі відділення функціональної діагностики КУ «Сумського обласного кардіологічного диспансеру».

Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно методів варіаційної статистики з використанням критеріїв Стьюдента ( $p < 0,05$ ) та коефіцієнта кореляції  $t$ , за допомогою ліцензованої програми Microsoft Office 2000.

## **2.5. Дані опитувальника Seattle Angina Questionnaire (SAQ).**

Для оцінки ЯЖ хворих з ІХС найбільш широко використовується опитувальник SAQ. Методика адаптована для використання у хворих на стенокардію та характеризується хорошою відтворюваністю та надійністю. Висока чутливість методики до змін клінічного стану хворого робить можливим її використання для кількісної оцінки соматичних та емоційних порушень при ІХС. Опитувальник складається з 19 питань відносно стану опитуваного, які поділяються на 5 шкал, що оцінюють найбільш важливі аспекти ІХС: шкала обмеження фізичних навантажень PL (Physical limitation), шкала стабільності нападів AS (Angina stability), шкала частоти нападів AF (Angina frequency), шкала задоволеності лікуванням TS (Treatment satisfaction), шкала відношення до хвороби DP (Disease perception).

Шкалі обмеження фізичних навантажень відповідають перші 9 питань опитувальника. Шкалі стабільності нападів відповідає 10 питання опитувальника. Шкалі частоти нападів відповідають питання 11 та 12. Шкалі задоволеності лікуванням відповідають 13 – 16 питання. Шкалі відношення до хвороби відповідають 17 – 19 питання.

У ході дослідження опитувальник заповнювався самостійно усіма хворими на стабільну стенокардію, що входили до обстежуваних груп. Підрахунок результатів проводився кількісним способом.

## РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 3.1. Вміст гомоцистеїну у хворих на стабільну стенокардію напруги

У відповідності до завдання дослідження були оцінені показники Гц плазми крові у хворих на стабільну стенокардію напруги та практично здорових осіб, що проходили профілактичне обстеження в умовах поліклінічного відділення, також проведена порівняльна оцінка зазначених показників між хворими різних груп.

Усього було обстежено 64 пацієнта із встановленим діагнозом ІХС: Стабільна стенокардія напруги (І-ІІІ ФК), з них 42 – чоловіки та 32 - жінки та 30 пацієнтів, що не мали клінічних проявів даного захворювання і складали контрольну групу.

Вміст гомоцистеїну в осіб групи контролю знаходився у межах до 15 мкмоль/л. Хворі на стабільну стенокардію напруги були розподілені на 3 групи залежно від вмісту гомоцистеїну. До І групи увійшло 14 обстежуваних (14,9%), що мали вміст Гц на рівні – 15-30 мкмоль/л, до ІІ групи - 20 пацієнтів (21,3%) - 31-100 мкмоль/л, та до ІІІ групи - 30 (31,9%) хворих вміст Гц у яких був вище 101 мкмоль/л.

Результати дослідження представлені у табл. 6.

### 3.2. Порівняння перебігу стабільної стенокардії залежно від вмісту гомоцистеїну у плазмі крові.

Другим завданням дослідження було порівняння перебігу стабільної стенокардії у обстежуваних групах хворих. У поняття „перебіг„ ми вміщували 5 параметрів, що містить опитувальник SAQ: обмеження фізичних навантажень (табл. 7), стабільність нападів (табл. 8), частота

нападів (табл. 9), задоволеність лікуванням (табл. 10), відношення до хвороби.

Таблиця 6

**Розподіл хворих на стабільну стенокардію напруги залежно від вмісту  
гомоцистеїну**

Кількість хворих		Вміст Гц, мкмоль/л.
Абс., n	%	
30	-	До 15 мкмоль/л (2,3-14,98)
14	21,8	15-30 мкмоль/л (15,01 – 29,9)
20	31,25	31-100 мкмоль/л (31,0 – 99,5)
30	46,95	Більше 100 мкмоль/л

Таблиця 7

**Частота обмеження фізичних навантажень у хворих на стабільну  
стенокардію напруги залежно від вмісту гомоцистеїну**

Досліджувана група	Кількість хворих			
	Із обмеженням		Без обмеження	
	абс., n	відн.,%	абс., n	відн.,%
I, n=14	12	85,7%	2	14,3%
II, n=20	20	100%	-	-
III, n=30	28	93,3%	2	6,6%

Таким чином, відмічається чіткий зв'язок між наявністю обмежень фізичних навантажень та вмістом Гц у плазмі крові обстежуваних груп хворих: чим вищий вміст Гц у плазмі крові, тим більший відсоток обмеження фізичних навантажень.

Щоб оцінити стабільність нападів стенокардії у SAQ відведено лише одне запитання, відповідь на яке показує як часто хворий відчуває біль у грудній клітині, відчуття стиснення або серцевий біль у порівнянні з тим, що було 4 тижні тому. Відсоток стабільності нападів показує, яка частина нападів хворого стабільна, тобто ангінозний біль і його тривалість значно менша у порівнянні з попередніми нападами.

Результати оцінки стабільності нападів стенокардії наведені у табл. 8.

*Таблиця 8*

**Порівняння стабільності нападів стенокардії у обстежуваних хворих**

<b>Обстежувані групи хворих</b>	<b>Відсоток стабільних нападів</b>
<b>I, n=14</b>	82,3%
<b>II, n=20</b>	67,4%
<b>III, n=30</b>	40,1%

Примітка. \*- різниця між досліджуваними групами статистично значима,  $p \leq 0,05$ .

Так, було встановлено статистично достовірну залежність стабільності нападів від вмісту Гц у плазмі крові хворих обстежуваних груп. Більш стабільні напади відмічалися у групі з низьким вмістом Гц.

Наступним показником для оцінки перебігу стабільної стенокардії була частота нападів. Оцінювали частоту виникнення ангінозного болю за останні 4 тижні та частоту прийому нітрогліцерину для купірування нападів стенокардії.

Щодо задоволеності лікуванням, то у відсотковому відношенні ми отримали : у I групі – 64% хворих задоволені терапією, що проводилася, у II групі – 50%, у III – 33%, а у контрольній групі – 89%. На підставі отриманих даних можемо стверджувати, що задоволеність лікування пов'язана із самопочуттям хворих, частотою та стабільністю нападів і безпосередньо із гомоцистеїнемією (таб. 10).

Таблиця 9

**Порівняння частоти нападів  
стенокардії залежно від вмісту  
гомоцистеїну**

Групи хворих	Частота нападів стенокардії					
	4 р/добу	1-3 р/добу	3 і більше р/тиж	1-2 р/тиж	Менше 1 р/тиж	Жодного разу за 4 тижні
<b>I, n=14</b>	-	-	<b>1*</b> (7,14%)	<b>4*</b> (28,6%)	<b>6</b> (42,86%)	<b>3*</b> (21,4%)
<b>II, n=20</b>	-	<b>3 *</b> (15%)	<b>5</b> (25%)	<b>2</b> (10%)	<b>3*</b> (15%)	<b>7*</b> (35%)
<b>III, n=30</b>	<b>2*</b> (6,6%)	<b>3</b> (10%)	<b>4</b> (13,3%)	<b>7</b> (23,4%)	<b>10</b> (33,4%)	<b>4*</b> (13,3%)

Примітка. \* -  $p \leq 0,05$ .

Проаналізувавши отримані дані, можемо стверджувати, що частота нападів стенокардії протягом 4 тижнів прямопропорційна вмісту Гц, адже у групі з підвищеним вмістом Гц у плазмі крові відмічалася вища частота нападів стенокардії. Отримані дані статистично достовірні ( $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 10

**Задоволеність лікуванням хворих на стабільну стенокардію**

Групи хворих	Відсоток хворих, задоволених лікуванням
<b>I, n=14</b>	64%
<b>II, n=20</b>	50%
<b>III, n=30</b>	33%

Примітка. \* -  $p \leq 0,05$ .

### 3.3 Оцінка вмісту гомоцистеїну залежно від функціонального класу стенокардії за NYHA.

Функціональний клас (ФК) є показником тяжкості стабільної стенокардії. Для визначення ФК використовується класифікація Канадського кардіологічного товариства, яка ґрунтується на оцінці порогового рівня фізичного навантаження, під час якого з'являються симптоми захворювання. ФК стенокардії характеризує максимальне обмеження фізичних можливостей пацієнта, і в певні проміжки часу його самопочуття може бути кращим. Слід зазначити, що ангінозний біль у стані спокою як вияв коронарного вазоспазму може виникнути за наявності стенокардії напруження будь-якого ФК.

Аналіз отриманих результатів поданий у таблиці 11.

*Таблиця 11*

**Розподіл хворих (%) залежно від функціонального класу стенокардії**

ФК за NYHA	I група, n=14	II група, n=20	III група, n=30	Контрольна група, n=30
ФК I	59%	31%	13%	92%
ФК II	30%	43%	38%	8%
ФК III	11%	26%	49%	-

Примітка. \* -  $p \leq 0,05$

Отримані свідчать, що вміст Гц впливає не лише на перебіг, а і на ФК стабільної стенокардії. Так, 59% хворих I групи відповідають I ФК за NYHA, 30% - II ФК, 11% - III ФК, у II групі : 31% - I ФК, 43% - II ФК, 26% - III ФК. А у III групі хворих дані повністю протилежні: 13% - I ФК, 38% - II ФК, 49% - III ФК. Таким чином, серцева недостатність I ФК була найвища у 1-й групі, II ФК – у 2-й групі, а III ФК у 3-й групі. Щодо контрольної групи, то більшість хворих відносяться до I ФК (92%), а лише 8% до II ФК.

**3.4. Зв'язок між вмістом гомоцистеїну у плазмі крові пацієнтів та якістю життя.**



У відповідності до завдання дослідження нам необхідно було комплексно оцінити ЯЖ хворих на стабільну стенокардію напруги I-III ФК за NYHA. Для виконання цього завдання нами було обрано оцінювати ЯЖ хворих за опитувальником SAQ (Seattle Angina Questioner), який вважається найбільш комплексним, валідним, чутливим та надійним поміж інших подібних опитувальників.

Кожному обстежуваному хворому, як з досліджуваних груп, так і з контрольної був наданий індивідуальний примірник опитувальника та надана детальна інструкція по його заповненню. Хворий самостійно заповнював відповіді на питання опитувальника, що обмежувало суб'єктивне відношення лікаря до стану здоров'я обстежуваного.

Усі отримані анкети були проаналізовані та опрацьовані. Бали по кожному питанню були розставлені згідно інструкції до опитувальника. Усі питання формують 5 шкал: шкала обмеження фізичних навантажень PL (Physical limitation), шкала стабільності нападів AS (Angina stability), шкала частоти нападів AF (Angina frequency), шкала задоволеності лікуванням TS (Treatment satisfaction), шкала відношення до хвороби DP (Disease perception).

ЯЖ по кожній з 5 обстежуваних шкал вимірюється у %, причому 0% відповідає найгірша ЯЖ, а 100% - найкраща.

Із приведених 4 пунктів виходять наступні формули розрахунку усіх шкал ЯЖ пацієнта у випадку, якщо опитувальник повністю і правильно заповнений пацієнтом, тобто на усі питання опитувальника отримані точні відповіді:

$$PL=100\%*(Q_1+Q_2+Q_3+Q_4+Q_5+Q_6+Q_7+Q_8+Q_9-9)/45$$

$$AS=100\%*(Q_{10}-1)/4$$

$$AF=100\%*(Q_{11}+Q_{12}-2)/10$$

$$TS=25\%*(Q_{13}-1)/5+75\%*(Q_{14}+Q_{15}+Q_{16}-3)/12$$

$$DP=100\%*(Q_{17}+Q_{18}+Q_{19}-3)/12.$$



## Т а б л и ц я 12

Показники ЯЖ згідно отриманих даних  
опитувальника SAQ

Групи хворих	PL, %	AS,%	AF,% (частота нападів більше 1-2р/тиж)	TS,%	DP,% (% хворих,що вважають свою хворобу серйозною)
I, n=14	13±1,03	83±0,2	35,7±0,3	64±1,1	20±0,7
II, n=20	20±0,09	76±1,4	71,4±0,09	50±0,5	46±1,3
III, n=30	63±0,93	56±2,0	53,3±0,7	33±0,7	68±2,1

Примітка. \* -  $p \leq 0,05$

У висновку можемо сказати, що ЯЖ за усіма 5 шкалами вища у хворих з нормальним та незначно підвищеним вмістом Гц у плазмі крові, що статично достовірно підтверджено ( $p \leq 0,05$ ).

## Висновки

1. Доведено, що у 64 хворих на стабільну стенокардію напруги I-III ФК за NYHA, у 100% спостерігався підвищений вміст гомоцистеїну плазми крові у межах від 15 мкмоль/л і вище. У контрольної групи вміст Гц склав до 15 мкмоль/л у всіх осіб.
2. Встановлено, що вміст Гц асоційований із тяжкістю перебігу стабільної стенокардії. Так, 59% хворих I групи відповідають I ФК за NYHA, 30% - II ФК, 11% - III ФК. У II групі: 31% - I ФК, 43% - II ФК, 26% - III ФК, а у III групі: 13% - I ФК, 38% - II ФК, 49% - III ФК.
3. Встановлено асоціацію між вмістом гомоцистеїну плазми крові та тяжкістю перебігу стабільної стенокардії напруги: обмеження фізичного навантаження спостерігалось у 85,7% хворих I групи, у 100% - II групи, 93,3% - III групи.
4. Стабільність нападів стенокардії спостерігалися у 82,3% хворих I групи, у 67,4% - II групи, 40,1% - III групи.
5. Відмічається підвищення частоти нападів стенокардії у хворих II та III досліджуваних групах порівняно з I групою.
6. Виявлено, що повну задоволеність лікуванням у I групі мали лише 64% хворих, 50% - у II групі та 33% - у III групі ( $p \leq 0,05$ ).
7. Доведено, що ЯЖ за усіма 5 шкалами вища у хворих з нормальним та незначно підвищеним вмістом Гц у плазмі крові порівняно з хворими, у яких вміст Гц значно підвищений (30 – 100 мкмоль/л) ( $p \leq 0,05$ ).

## ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На підставі отриманих у ході дослідження даних можна стверджувати, що вміст гомоцистеїну у плазмі крові хворих на ішемічну хворобу серця асоційований із перебігом стабільної стенокардії напруги.

Усім хворим з клінічними проявами стабільної стенокардії напруги має бути рекомендоване дослідження крові на вміст Гц та проведена відповідна його медикаментозна корекція.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ACC/AHA 2012 Guidelines Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. J. Am. Col. Card. - 2013.
2. ACC/AHA 2016 Guidelines Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina, 2016
3. Anderson T. J. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study / T. J. Anderson, F. Charbonneau, L. M. Title, et al. // Circulation. – 2011. - № 123. – P. 163.
4. Arnold S.V. Economic impact of angina after an acute coronary syndrome: Insights from the MERLIN-TIMI 36 trial / S.V. Arnold, D.A. Morrow, Y. Lei et al. // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.– 2009.– Vol. 2 (4).– P. 344–353.
5. Bonitton – Kopp.C. Early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women / C. Bonitton – Kopp // Kopp. Ibid. – 2013. – Vol. 24. – P. 1837 – 1843.
6. Butz L.W. The formation of a homologue of cystine by the decompensation of methionine with sulphuric acid / L.W. Butz, V. du Vigneaud // J. Biol. Chem. – 2016. – № 99. – P. 135-42.
7. Crea F. Coronary microvascular dysfunction: an update / F. Crea, P.G. Camici, C. N. Bairey Merz // Eur. Heart. J. – 2014. - № 35. – P. 1101.
8. Fihn S.D. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / S.D. Fihn, J.M. Gardin, J. Abrams et al. // Circulation.– 2012.– Vol. 126 (25).– P. 354–471.

9. Ford M. A. Coronary artery endothelial dysfunction is positively correlated with low density lipoprotein and inversely correlated with high density lipoprotein subclass particles measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy / M. A. Ford, J. P. McConnell, S. Lavi, et al // *Atherosclerosis*. – 2009. - № 207. – P. 111.
10. Förstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W. C. Sessa // *Eur. Heart. J.* – 2012. - № 33. – P. 829.
11. Frosst P. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase / P. Frosst, H. J. Blom, R. Milos et al. // *Nat. Genet.* – 1995. – Vol. 10. – P. 111 – 113.
12. Goff D. J. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology / D. J. Goff, D. M. Lloyd-Jones, G. Bennett, et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – № S0735.
13. Go A. S. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association / A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Roger, et al. // *Circulation*. – 2013. – № 127. – P. 143.
14. Go A.S. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D.Mozaffarian, V.L. Roger et al. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127 (1). – P. 6–245.
15. Gori T. Endothelial function assessment: flow-mediated dilation and constriction provide different and complementary information on the presence of coronary artery disease / T. Gori, S. Muxel, A. Damaske et al. // *Eur. Heart. J.* – 2012. – № 33. – P. 363.
16. Gori T. Flow-mediated constriction: further insight into a new measure of vascular function / T. Gori, J.D. Parker, T. Münzel // *Eur. Heart. J.* – 2011. - № 32. – P. 784.
17. Greenland P. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P.

- Greenland, J. S. Alpert, G. A. Beller, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – № 56. – P. 50.
18. Griendling K. K. Oxidative stress and cardiovascular disease / K. K. Griendling, R. W. Alexander // Circulation. – 2007. – № 96(10). – P. 3264.
  19. Hankey G.J. Homocysteine and vascular disease / G.J. Hankey // Lancet. - 1999. – Vol. 354. – P. 407 – 413.
  20. Horvath B. The late sodium current in heart failure: pathophysiology and clinical relevance/ B. Horvath, D.M. Bers // ESC Heart Failure. – 2014.– Vol. 10.– P.– 2055–2070.
  21. Inaba Y. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis / Y. Inaba, J.A. Chen, S.R. Bergmann // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2010. - № 26. – P. 631.
  22. Knuuti J. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology of stable coronary artery disease. 2013 ESC guidelines on the management / J. Knuuti, M. Valgimigli, H. Bueno et al. // Eur. Heart J. – 2013.– Vol. 34.– P. 2949–3003.
  23. Kohn C.G. Impact of angina frequency on health utility values of patients with chronic stable angina / C.G. Kohn, M.W. Parker, B.L. Limone et al. // Health and Quality of Life Outcomes.– 2014.– Vol. 12.– P. 39.
  24. Lang D. Homocysteine – induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. Role for superoxide anions / D. Lang, M.B. Kredan, D. Lang, S.J. Moat // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – P. 367 – 373.
  25. Lekakis J. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation / J. Lekakis, P. Abraham, A. Balbarini, et al. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2011. - № 18. – P. 775.
  26. Lind L. Endothelial function in resistance and conduit arteries and 5-year risk of cardiovascular disease / L. Lind, L. Berglund, A. Larsson, J. Sundström // Circulation. – 2011. - № 123. – P. 1545.



27. Mayer E. Homocysteine and coronary atherosclerosis / E. Mayer, D. Jacobsen, K. Robinson // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – P. 517 – 527.
28. McCully K. S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis / K. S. McCully // Amer. J. Pathol. – 1969. – Vol. 56.
29. McGeoch R. The index of microcirculatory resistance measured acutely predicts the extent and severity of myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / R. McGeoch, S. Watkins, C. Berry et al. // JACC. Cardiovasc. Interv. – 2010. – № 3. – P. 715.
30. Niccoli G. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction / G. Niccoli, G. Scalone, A. Lerman, F. Crea // Eur. Heart. J. – 2016. - № 37. – P. 1024.
31. Norton C. Chronic stable angina: Pathophysiology and innovations in treatment / C. Norton, V. Georgiopoulou, A. Kalogeropoulos, J. Butler // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2011.– Vol. 12 (3).– P. 218–219.
32. Peters S. A. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review / S. A. Peters, H. M. den Ruijter, M. L. Bots, K. G. Moons // Heart. – 2012. - № 98. – P. 177.
33. Rubinshtein R. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events / R. Rubinshtein, J. T. Kuvin, M. Soffler, et al. // Eur. Heart. J. – 2010. – № 31. – P. – 1142.
34. Sahebkar A. Effect of niacin on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Sahebkar // Vasc. Med. – 2014. – № 19. – P. 54.
35. Sharma A. Targeting endothelial dysfunction in vascular complications associated with diabetes / A. Sharma, P.N. Bernatchez, J.B. Haan // Int. J. Vasc. Med. – 2012. – ID 750126. 12.
36. Shepherd J. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with

- hypercholesterolemia / J. Shepherd, S.M. Cobbe, I. Ford et al // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 333. – P. 1301 – 1307.
37. Thijssen D. H. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline / D. H. Thijssen, M. A. Black, K. E. Pyke, et al. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2011. - № 300. – H. – 2.
38. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials Cholesterol Treatment Trialist's (CTT) Collaborators // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 581–90.
39. Verhoef P. Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease / P. Verhoef, M.J. Stampfer // Nutr. Rev. – 2015. – Vol.53. – P.283-288.
40. Widmer R. J. Low-flow motion in the vascular ocean / R. J. Widmer, L. O. Lerman, A. Lerman // Circ. Cardiovasc. Interv. – 2012. – № 5. – P. 617.
41. Арзуманян Е. С. Механизмы токсического действия гомоцистеиновой кислоты на нейрональные клетки / Е. С. Арзуманян, М. С. Степанова // Нейрохимия. – 2010. – № 27 (3). – С. 251–256.
42. Баранова Е. И. Клиническое значение гомоцистеинемии / Е. И. Баранова, О. О. Большакова // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 39– 44.
43. Белоусов Ю. Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии. Методы коррекции / Ю. Б. Белоусов, Ж. Н. Намсараев // Фармотека. – 2004. – № 6 (84). – С. 62–72.
44. Билецкий С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С. В. Билецкий, С. С. Билецкий // Внутренняя медицина. – 2008. – № 2 (8). – С. 36–41.
45. Бокерия Л.А., Голухова Е.З. (ред.) Клиническая кардиология: диагностика и лечение. В 3 т. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2011. – Т. 3.
46. Віничук С. М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на стратегію лікування / С. М. Віничук // Мистецтво лікування. – 2004. – № 5. – С. 8–

- 15.
47. Головченко Ю. И. Патогенетические особенности локальной регуляции мозгового кровообращения при эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Материалы XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии», м. Судак, 2011 г. – Судак, 2011.
48. Грек А. В. С677Т поліморфізм гена метилентетрагідрофолатредуктази у хворих на гострий коронарний синдром / А. В. Грек, І. І. Савенко, О. С. Сасюк // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2014. – № 2 (4). – С. 458–465.
49. Евтушенко С.К. Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста ( обзор литературы и личные наблюдения) / С.К. Евтушенко, Д.А. Филимонов // Международный неврологический журнал. – 2013. - № 7 (61). – С. 19 – 30.
50. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л. Ф. Коноплева // Therapia. – 2011. - № 3 (56). – С. 26 – 30.
51. Кривенко В.І. ЯЖ хворих на гіпертонічну хворобу і цукровий діабет / В.І. Кривенко, Т.Ю. Грінченко, І.С. Качан // Запорожский мед. журнал. – 2010. – Т. 12, №6. – С. 9–10.
52. Лупинская З. А. Эндотелий. Функция и дисфункция / З. А. Лупинская, А. Г. Зарифьян, Т. Ц. Гурович, С. Г. Шлейфер. – Б. : КРСУ, 2008. – С. 255 – 260.
53. Малая, Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Бал- ко ва. — Х.: Торсинг, 2000. — 432 с.
54. Мостбауер Г. В. Сосудистое старение: механизмы развития и модификации / Г. В. Мостбауер // Therapia. – 2012. - № 9 (72). – С. 42 – 47.
55. Національна Академія Медичних Наук України «Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах», 2016.
56. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / И. Н.

- Фетисова, А. С. Добролюбов, М. А. Липин, А. В. Поляков // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. X, № 1. – С. 123 – 134.
57. Полупанов А. Г. Функция эндотелия и 1/ D-полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных эссенциальной гипертензией / А. Г. Полупанов, А. Н. Халматов, Н. Б. Чексидов и др. // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 6. – С. 46 – 49.
58. Приступа Л. Н. Клінічне значення гомоцистеїнемії в атеросклеротичному процесі ( огляд літератури) / Л. Н. Приступа, А. В. Грек, Ю. О. Атаман // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2012. - № 1. – С. 54 – 61.
59. Раваєва М. Ю. Роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальної дисфункції / М. Ю. Раваєва, О. М. Чуян, Н. А. Дверетняк // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В. І. Вернадського. Серія “ Біологія. Хімія”, - 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 147 – 157.
60. Соболева Е. В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ишемической болезнью сердца. Эффекты симвастатина / Е. В. Соболева // Рус. мед. журнал. – 2007. – С. 347 – 361.
61. Суслина З. А. Атеросклероз и ишемическое нарушение мозгового кровообращения / З. А. Суслина, М. М. Танащян, О. В. Лагода // Атеротромбоз. – 2009. - № 22 (33). – С. 60 – 67.
62. Суслина З. А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия / З. А. Суслина, М. М. Танащян, В. Г. Ионова. – М. : Медицинская книга, 2005. – 248 с.
63. Танащян М. М. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий / М. М. Танащян, З. А. Суслина, В. Г. Ионова и др. // Неврологический вестник. – 2007. – Т. 39, Вып. 1. – С. 12 – 16.
64. ТОВАЖНЯНСКАЯ Е. Л. Эндотелиальная дисфункция и цереброваскулярная патология у больных сахарным диабетом / Е. Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ, И. О. Безуглова, О. И. Дубинская и др. // Международный медицинский журнал. – 2014. - № 3. – С. 26 – 30.

65. Трифонова Е. А. Генетическое разнообразие и неравновесие по сцеплению в локусе метилентетрагидрофолатредуктазы / Е. А. Трифонова, М. Г. Спиридонова, В. А. Степанов // Генетика. – 2008. – Т. 44 (10). – С. 1410 – 1419.
66. Фазлєєва В., [www.health-medix.com](http://www.health-medix.com), «Мистецтво лікування». - 2013. - №7-8. – Р.113-114.
67. Чукаева И. И. Ассоциация полиморфизма генов фолатного цикла и сывороточного содержания интерлейкина-33 у пациентов с высоким суммарным сердечно-сосудистым риском на комбинированной терапии артериальной гипертензии / И. И. Чукаева, А. И. Хачирова, Л. В. Ганковская и др. // Патологія. – 2014. – № 2 (31). – С. 51–54.
68. Шевченко О. П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О. П. Шевченко, Г. А. Олефриенко // Лаборатория. – 2002. - № 1. – С. 3 – 7, 82.
69. Шишкина А. Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А. Н. Шишкин, М. Л. Лындина // Артериальная гипертензия. – 2008. - № 4. – С. 315 – 319.